

Leena Norvio

## SGLT2:n estäjät tyypin 1 diabeteksen hoidon lisänä

**T**yyppin 1 diabetes on hankala sairaus, jossa elämää varjostavat hypoglykemioiden ja ketoasidoosin riski sekä lisäsairauksien kehittyminen. Insuliininpuutoksen onnistunut korvaaminen on vaikeaa ja monimutkaista. Hyvän glukoositasapainon tavoitteen,  $\text{HbA}_{1c}$ -arvon alle 53 mmol/mol (7 %), saavuttaminen on usein mahdollista (1).

Huolimatta isoista edistysaskeleista hoidossa vain pieni osa potilaista pääsee hoitotavoiteisiin. Optimaaliseen tasapainoon pääsemisen estävät usein hypoglykemat ja painon lisääntyminen. Tyypin 1 diabetesta sairastavan potilaan elinajan odote on edelleen merkittävästi lyhyempi kuin muun väestön, vaikka lisäsairauksien määrä on vähentynyt. Munuais- sekä sydän- ja verisuonitaudit ovat merkittävimmät kuolinsyyt (2,3). Sairauteen liittyvät psyykkinen kuormittuneisuus, pelot ja ahdistus heikentävät elämänlaatua merkittävästi. Hyvän glukoositasapainon lisäksi elämänlaatu ja psyykkinen hyvinvointi onkin nostettu keskeisiksi hoitotavoitteiksi (1).

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät vaikuttavat munuaistiehyessä estämällä glukoosin ja natriumin yhteiskuljettajaproteiinin toimintaa sekä poistamalla virtsaan glukoosin ohella natriumia ja vettä. Tyypin 2 diabeteksen hoidossa SGLT2:n estäjät vähentävät sydäntapahtumia, kuolleisuutta ja sairaalahoitoja sydämen vajaatoiminnan vuoksi sekä suojaavat munuaisia (4,5). Siten on herännyt kiinnostus selvittää, soveltuisivatko lääkkeet myös tyypin 1 diabeteksen insuliinihoidon tueksi.

SGLT2:n estohoidon voi aloittaa vain hoidon erityispiirteisiin perehtynyt diabeteslääkäri

Maailmalta on kertynyt kannustavaa käyttökokemusta. Hiljattain on julkaistu kuusi suurta satunnaistettua kaksoissokkotutkimusta, joista kaikista saatiin melko yhteneväiset tulokset. Suomessa markkinoilla olevista lääkkeistä on tutkittu dapagliflotsiinia, empagliflotsiinia ja kanagliflotsiinia (6–8). Lisäksi on tutkittu SGLT1:n ja SGLT2:n kaksoisestäjä sotagliflotsiinia, joka estää myös glukoosin imeytymistä ohutsuoletta (9).

Dapagliflotsiini on saanut tänä vuonna myyntiluvan EU:n alueelle ylipainoisten (painoindeksi  $> 27 \text{ kg/m}^2$ ) tyypin 1 diabetesta sairastavien lisähoidoksi, kun heidän hoitotasapainonsa on epätydyttävä optimoidusta insuliinihoidosta huolimatta (8).

Tyyppin 1 diabeteksen hoidossa SGLT2:n estäjät pienentävät  $\text{HbA}_{1c}$ -arvoa keskimäärin 3–6 mmol/mol (0,25–0,52 %). Hypoglykemioiden määrä ei lisäännä, vaan potilaat päinvastoin kertovat niiden vähenevän. Insuliiniansos pienenee noin 10 %. Verenpaine laskee hieman, paino vähenee 2,2–4,4 kg, ja viimeimpänä, vaan ei vähäisimpänä vaikutuksena potilaiden elämänlaatu paranee (9,10). Parin vuoden ajalta kertyneen omien potilaidemme käyttökokemuksen mukaan tähän on helppo yhtyä. Glukoosiarvojen tasoittuminen helpottaa elämää.

Valitettavasti SGLT2:n estäjillä on myös haittavaikutuksia. Urogenitaalialueen hiiva-infektioita ilmenee noin 10 %:lla. Vakavin haittavaikutus on ketoasidoosiriskin suurentuminen. Tutkimuksissa absoluuttinen vuosittainen riski on suurentunut noin 4 % (1,5–6 %) verrattuna lumeeseen. Erityispiirteinä on niin

sanottu euglykeeminen ketoasidoosi, jossa glukosipitoisuus on vain vähän suurentunut. Se saattaa vaikeuttaa ja viivästyttää diagnoosia.

Ketoasidoosi ei riipu yksinomaan insuliininpuutteesta vaan kehittyä todennäköisesti usealla mekanismilla. Lääkehoitoon liittyviksi syiksi ajatellaan insuliinimäärän vähenemistä, glukagonipitoisuuden suurenemista ja ketonien virtsaan erittymisen vähenemistä. Yleensä tarvitaan vielä ylimääräinen altistava tekijä, esimerkiksi pitkittynyt paasto, infektio, alkoholin käyttö tai insuliinipistoksien unohtaminen. Ketoosin ja ketoasidoosin raja on liukuva.

SGLT2:n estäjien teho ja haittavaikutusriski ovat annosriippuvaisia. Hoito kannattaa aloittaa pienellä annoksella. Käytettävissä oleva tablettivalikoima on tyyppin 1 diabeteksen kannalta suppeahko, eikä 5 mg:n dapagliflotsiinitableteilla ole toistaiseksi korvattavuutta. Jotkut asiantuntijat ehdottavat tablettien pilkkomista, mikä mahdollistaa niiden käytön sopivamman kokoisina annoksina (11).

Kansainvälinen asiantuntijatyöryhmä ja lääkeyhtiö ovat laatineet ohjeet potilasvalintaan ja ketoasidoosiriskin hallintaan (11). Työryhmän tarkemmat ohjeet lääkärille lääkkeen käytöstä sekä potilasohje ketoasidoosiriskin hallintaan löytyvät [INTERNETOHEISAINESTOISTA 1 ja 2](#).

SGLT2:n estohoidon voi aloittaa tyyppin 1 diabeetikolle vain hoidon erityispiirteisiin tarkasti perehtynyt diabeteslääkäri. Lääkettä määrävien pitää tietää, kenelle lääke soveltuu, ja tuntea käyttöön liittyvät erityispiirteet, kuten tauotustarve sekä hiilihydraattitarve insuliinihoidon ja nesteytyksen lisäksi ketoasidoosin hoidon yhteydessä. Suuri ketoasidoosiriski valettavasti rajaa osan potilaista pois hoidon piiristä. Hyvin huono glukositasapaino, raskaus tai glukosiarvojen seurannan puute ovat este hoidolle. Painorajaa työryhmä ei asettanut, ja itse asiassa normaalipainoisten ketoasidoosiriski todettiin hyvin pieneksi.

Olemme oppineet keskeyttämään metformiinilääkityksen infektioiden ja sairaalahoidon yhteydessä. Sama sääntö koskee tätäkin lääkeryhmää. Riskejä vähennetään kouluttamalla potilaita ja hoitohenkilökuntaa. Potilaita ohjataan tunnistamaan ketoasidoosioireet varhaisvaiheessa ja mittaamaan ketoaineita. Heille annetaan kirjalliset ohjeet varotoimenpiteistä. Päivystävien yksiköiden informointi on tärkeää. Mukana kannettava hätäohjekortti hoito-ohjeineen helpottaisi asianmukaiseen hoitoon pääsyä esimerkiksi matkusteltaessa ja auttaisi potilasta pitämään mielessä ketoasidoosin mahdollisuuden.

Potilaiden kokemukset SGLT2:n estäjistä ovat olleet enimmäkseen myönteisiä. Hypoglykemiaa pelkääville lääke on hyvä tapa parantaa glukositasapainoa. Suurin osa tyyppin 1 diabetesta sairastavista on kokenut hyödyt suuremmiksi kuin riskit. Sen sijaan lääkärit ovat olleet varovaisempia. Asetelma on päinvastainen verrattuna esimerkiksi statiinihoitoon, jossa lääkäri toivoisi lääkityksen aloitusta mutta potilas ei halua lääkettä haittavaikutusten pelon vuoksi.

Hoito SGLT2:n estäjillä vaikuttaa lupaavalta. Vielä ei tiedetä, kuinka suuri suojavaikutus elinvaurioiden kannalta saadaan tyyppin 1 diabetesta sairastaville potilaille, sillä tutkimusnäyttö aiheesta puuttuu. Tietoa siitäkään, kuinka suuri ongelma ketoasidoosista tulee, kun käyttö laajenee tutkimusasetelmien ulkopuolelle, ei vielä ole. Potilaista kertyvä tutkimustieto tuo toivottavasti vastauksia näihin kysymyksiin. Oikea potilasvalinta ja hoitavan lääkärin perehtyneisyys ovat SGLT2:n estäjiä käytettäessä ensisijaisen tärkeitä. Haitat voidaan minimoida koulutuksella, varotoimenpiteillä ja keskittämällä lääkkeen käyttö vain osaaviin käsiin. ■



**LEENA NORVIO**, sisätautien ja endokrinologian yllilääkäri, diabeteksen hoidon erityispuätevyys, osastonylilääkäri  
HUS, Hyvinkään sairaala

#### **SIDONNAISUUDET**

Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Eli Lilly Finland Ab, Medtronic Advisory Board jäsen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo-Nordisk, Sanofi, Ipsen, Medtronic, Novartis), muut sidonnaisuudet (Orion osakeomistus)

## KIRJALLISUUTTA

1. Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärien yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 07.02.2018]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
2. Tyypin 1 diabetesta sairastavien hoidon kehittäminen. Diabetesliiton asiantuntijaryhmän raportti 2014. [www.diabetes.fi/files/3903/Tyypin\\_1\\_diabeteksen\\_hoidon\\_kehittaminen\\_-\\_raportti.pdf](http://www.diabetes.fi/files/3903/Tyypin_1_diabeteksen_hoidon_kehittaminen_-_raportti.pdf).
3. Lind M, Svensson A, Kosiborod M, ym. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371:1972–82.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ym. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl Med* 2015;373:2117–28.
5. Perkovic V, Jardine M, Neal B, ym. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
6. Mathieu C, Dandona P, Phillip M, ym. Glucose variables in type 1 diabetes studies with Dapagliflozin: pooled analysis of continuous glucose monitoring data from DEPICT-1 and -2. *Diabetes Care* 2019; 42:1081–7.
7. Rosenstock J, Marquard J, Laffel L, ym. Empagliflozin as adjunctive to insulin in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560–9.
8. First oral add-on treatment to insulin for treatment of certain patients with type 1 diabetes. European Medicines Agency press release 01.02.2019. [www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-add-treatment-insulin-treatment-certain-patients-type-1-diabetes](http://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-add-treatment-insulin-treatment-certain-patients-type-1-diabetes).
9. Rodbard HW, Peters AL, Slee A, ym. The effect of Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on glycemic end points assessed by continuous glucose monitoring and patient reported outcomes among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:171–80.
10. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, ym. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American in Tandem 1 study. *Diabetes Care* 2018;41:1970–80.
11. Danne T, Garg S, Peters A, ym. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019;42:1147–54.